

# Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта

М.К.Бехтерева, В.В.Иванова

ФГБУ НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург;

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России

*Долгое время вирусы находились на периферии интересов микробиологов.*

*Винсент Фишетти, микробиолог, США*

**И**нфекционные диареи занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости детей, уступая только острым респираторным инфекциям. Уровень заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых. По данным Всемирной организации здравоохранения (2008 г.), ежегодно в мире регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний, и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [1, 2].

Основные принципы терапии ОКИ у детей предполагают целенаправленное воздействие, в первую очередь на макроорганизм, обуславливающее коррекцию возникших водно-электролитных расстройств, а также элиминацию возбудителя [1, 3].

Наиболее дискуссионным остается вопрос о целесообразности использования антимикробных препаратов (АМП) в лечении бактериальных ОКИ у детей. Назначая АМП в этих случаях, врач ожидает: уменьшения выраженности клинических симптомов, сокращения продолжительности заболевания, снижения частоты развития осложнений, прекращения выделения возбудителя, предупреждения дальнейшего распространения инфекции [4, 5].

В то же время доказано, что использование антибиотиков далеко не всегда является эффективным и безопасным при бактериальной диарее. Так, при энтерогеморрагическом эшерихиозе применение АМП приводит к массивному высвобождению шигаподобного токсина, следовательно, увеличивает риск развития гемолитико-уремического синдрома [6].

Назначение АМП при бактериальных диареях в значительном проценте случаев не только не приводит к санации макроорганизма от возбудителя, а, наоборот, способствует продолжительной персистенции бактериального агента в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие не только подавляющего влияния на аутохтонную микробиоту кишечника, но и прямого иммуносупрессивного действия [7, 8]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, затяжное реконвалесцентное бактериовыделение сальмонелл формируется у значительного числа пациентов, получавших антибиотики в острую фазу инфекции, по сравнению с лицами, использующими исключительно патогенетическую терапию [9, 10].

Экономический ущерб, наносимый возникновением антибиотикорезистентных форм бактерий, исчисляется десятками и сотнями миллионов долларов. Например, в странах Евросоюза он составляет как минимум 1,5 млрд. евро в год [11]. В сложившейся ситуации альтернативу АМП в терапии бактериальных диарей могут составить бактериофаги [12, 13].

## Бактериофаги

Необходимо отметить, что в медицинском сообществе в настоящее время присутствует две полярные

точки зрения на роль и место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний. Часть специалистов, ориентируясь на зарубежные протоколы и гайдлайны, считают использование бактериофагов архаичным и небезопасным наследием прошлых десятилетий советской медицины; другие – широко применяют препараты фагов в своей клинической практике без каких-либо сомнений и при этом не опираются на исследования чувствительности и эффективности терапии.

Автору пришлось неоднократно беседовать с представителями обеих групп специалистов, и оказалось, что в большинстве случаев мало кто из них мог правильно ответить на вопрос, что представляют собой бактериофаги и каков их механизм действия.

Бактериофаги – это вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. В первую очередь необходимо понимать, что бактериофаги – это древние обитатели планеты и каждый грамм почвы, каждый кубический сантиметр воды и воздуха, продукты питания, растения, животные содержат миллионы фаговых частиц (от 10 до 100 млн). Фаговые частицы в огромном количестве содержатся на кожных покровах, слизистых оболочках и в открытых полостях организма человека. Бактериофаги – самые вездесущие и наиболее распространенные существа на Земле, их насчитывают  $10^{30}$ – $10^{32}$ . Доказано, что бактериофаги играют важную роль в эволюции бактерий и реализации их патогенных свойств. Фаги способствуют формированию генетического разнообразия бактерий [14–16].

Выделяют вирулентные и умеренные бактериофаги. Вирулентные фаги: заражение бактерий ими всегда заканчивается разрушением бактерий и высвобождением зрелых фаговых частиц, готовых к поражению новых бактериальных клеток, – литический эффект.

Умеренные бактериофаги: генетический материал фагов включается в хромосомы бактерий, такие фаги называются профагами и вызывают лизогенный эффект (лизогенную конверсию). Умеренные фаги интегрируются в бактериальную хромосому и размножаются синхронно с клеткой хозяина, не вызывая лизиса долгое время. Умеренные фаги могут переносить хозяйские гены (гены бактериальной клетки) от одной бактериальной клетки к другой (фаговая трансдукция). В настоящее время доказано, что множество факторов вирулентности у патогенных и условно-патогенных бактерий закодировано с помощью профаговых генов. Так у *Vibrio cholerae*, *Clostridium botulinum* продукция токсинов обусловлена профагами [15, 16].

Бактериофаги – это высокоэффективные иммунологические препараты антимикробного действия, применяются для лечения и профилактики бактериальных инфекций, в том числе инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Антимикробный эффект бактериофагов обусловлен внедрением фага в бактериальную клетку с последующим его размноже-

нием и лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактериофаги повторно инфицируют и лизируют другие бактериальные клетки, действуя до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления [14–17]. В настоящее время описано 13 семейств бактериофагов, подразделенных более чем на 140 родов, содержащих более 5300 видов.

Бактериофаги широко применялись для лечения разных заболеваний с 1920-х годов как в СССР, так и зарубежных странах. Символично, что в 1930–1932 гг. Моррисон впервые применил массовую фаготерапию во время эпидемии холеры в Индии, затем долгие годы ученые считали, что с помощью бактериофагов можно управлять эпидемическим процессом при холере, однако эти мировоззрения оказались ошибочными [18].

Однако с 1940–1950-х годов производство и применение фагов на Западе практически прекратились. Препараты бактериофагов на сегодняшний день производятся лишь в России, Грузии и Польше. Однако в настоящее время интерес к бактериофагам возрождается во всем мире. Так, в 2006 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами Соединенных Штатов разрешило использование бактериофагов *Listeria monocytogenes* в качестве антимикробного компонента в сырах, а в 2007 г. – во всех готовых к употреблению продуктах. Препарат выпускается компанией Intralytix Inc. (США) и представляет собой смесь из шести фагов, активных в отношении *L. monocytogenes*. По инициативе этой же компании в 2008 г. была завершена I фаза клинических исследований препарата бактериофагов, содержащего восемь фагов, специфически лизирующих *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*. Показана безопасность этого препарата при лечении венозных язв [18]. В августе 2009 г. корпорацией Nestlé Nutrition (Швейцария) в Бангладеш были инициированы клинические исследования по изучению безопасности и эффективности применения бактериофага *E. coli* в терапии ОКИ у детей в возрасте от 6 до 60 мес [19].

В настоящее время бактериофаги используются в качестве АМП при разных бактериальных инфекциях: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ЛОР-органов, органа зрения, дыхательных путей, урогенитального тракта, генерализованных септических заболеваний, ожоговых ранах, хирургических инфекциях; для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [20].

## Механизм действия

Фаги проникают через эпителиальные барьеры слизистых оболочек с помощью рецепторзависимого транспорта, активно осуществляемого специализированными клетками иммунной системы (М-клетками, бокаловидными) и, возможно, клетками эпителия кишечника и других отделов ЖКТ.

Бактериофаг, введенный любым способом, поступает в общий ток крови, в крови не задерживается и адсорбируется тканями, оседая в первую очередь в лимфатических узлах, печени и селезенке. Выводится фаг из организма через кишечник и почки. После перорального приема фаговые частицы обнаруживаются через 1 ч в образцах крови, через 1–1,5 ч – на поверхности ожоговых ран и в бронхиальном содержимом, через 2 ч – в ликворе и моче. После однократного приема больными пациентами фаги выделялись с мочой в течение 5–6 сут с постепенным уменьшением титра. Гематоэнцефалический барьер не является барьером для проникновения фагов в центральную нервную систему. Необходимо отметить, что скорость транслокации фагов, так же как и бактерий из ЖКТ в кровь, может существенно меняться в разных физиологических состояниях. При воспалительном ответе транслокации бактерий и, вероятно, фагов из кишечника значительно увеличивается [18].

Бактериофаги, используемые в составе лечебно-профилактических препаратов, должны иметь литический цикл развития (т.е. быть вирулентными), вслед-

ствие которого происходит гибель бактериальной клетки-мишени. По определенным участкам генов, кодирующим белок капсида бактериофага, можно быстро и с известной долей вероятности определить его принадлежность к семействам литических фагов.

В 1920–1940 гг. в Канаде и США бактериофаги широко использовались для лечения дизентерии, брюшного тифа и сальмонеллеза. Причем большинство исследователей показали их хорошую клиническую эффективность, в первую очередь снижение смертности на 30% и более по сравнению с группой сравнения [18].

Промышленное производство «кишечных» бактериофагов и их широкое использование в СССР были развернуты в 1940-е годы. Учитывая социально-экономические реалии того времени, большинство исследований посвящалось профилактике и лечению дизентерии.

Следует отметить, что эффективность бактериофагов при ОКИ с давних пор изучалась и в ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Изучение культур, выделенных от дизентерийных больных в бактериологической лаборатории НИИ детских инфекций под руководством профессора В.Н.Черновой, показало, что в 1968–1973 гг. бактериофагом лизировалось 98–99% выделенных культур шигелл Зонне, что подтверждало целесообразность его применения. Следующим этапом поиска рациональных методов лечения дизентерии явилось исследование эффективности новых форм дизентерийного поливалентного таблетированного бактериофага с ацидорезистентным покрытием и нетиповыми основаниями, синтезированного в Горьковском НИИ эпидемиологии и микробиологии (З.Н.Орлова) в 1969–1972 гг., ранее эффективность применения колипротейного и сальмонеллезного бактериофагов в свечах изучалась Б.М.Элинсон, И.Л.Гусарской (1965 г.). Результаты лечения детей новыми формами бактериофагов были обобщены в кандидатской диссертации З.Н.Орловой «Эффективность лечения дизентерии у детей новой модификацией бактериофага с ацидорезистентным покрытием в сопоставлении с другими методами по клинико-иммунологическим данным» (1971 г.).

Бактериофаги высокоспецифичны при лечении бактериальных инфекций, не вызывают развития резистентности микроорганизмов, являются самовоспроизводящимися организмами: ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения; бактериофаги в состоянии проникнуть глубоко в очаг инфекции. Они являются не только самовоспроизводящимися организмами, но и саморегулирующимися: когда все бактерии поражены бактериофагами, их количество, как и число бактериофагов, начинает уменьшаться. Бактериофаги оказывают стимулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунитета. В отсутствие бактерий, необходимых для размножения бактериофагов, последние быстро удаляются из организма [17, 18, 20, 21].

Традиционной формой выпуска бактериофагов является жидкий препарат (кроме таблетированных форм кишечных фагов), поэтому фаги используют для приема через рот, в виде клизм, аппликаций, орошений, введения в полости ран, вагины, носа, а также путем введения в дренированные полости – брюшную, плевральную, мочевого пузыря, почечной лоханки [18, 20].

Препараты бактериофагов при энтеральном и ректальном пути введения безопасны и нетоксичны для человека. Они не имеют противопоказаний к применению, кроме аллергических реакций, и могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными средствами. Препараты бактериофагов можно назначать беременным, кормящим матерям и детям, начиная с раннего возраста [17, 18, 20, 21]; они эффективны в монотерапии, но могут быть также использованы и в комбинации с антибиотиками [22]. Необходимо отметить, что в раннем детском возрасте (до

Возраст	Разовая доза per os, таблетка
6–12 мес	
От 1 года до 8 лет	2
Старше 8 лет	3

3–4 мес) использовать бактериофаги можно только по строгим показаниям, учитывая значимую частоту аллергических и диарейных побочных реакций у детей данной возрастной группы. Следует отметить, что побочные реакции в результате употребления фагов обычно связаны с массивным распадом бактериальных клеток с выделением эндотоксина под действием бактериофага. Нивелировать данные нежелательные явления можно при помощи включения в комплекс терапии энтеросорбентов.

При использовании фагов в сочетании с терапевтическими дозами АМП отсутствует негативное воздействие этих препаратов на развитие бактериофагов, но отмечается взаимное потенцирование их терапевтического эффекта. Установлено, что воздействие фагов на антибиотикоустойчивые штаммы бактерий может быть более активным по сравнению с воздействием на антибиотикочувствительные штаммы того же вида [18, 23].

Следовательно, показания к использованию бактериофагов при ОКИ можно сформулировать следующим образом:

- в качестве монотерапии – при стертых и легких формах инвазивных ОКИ;
- в сочетании с антибактериальной терапией или последовательно – при среднетяжелых и тяжелых формах ОКИ в период обратного развития симптомов;
- при бактериовыделении (у реконвалесцентных или транзитных бактерионосителей);
- в комплексе терапии энтероколитов условно-патогенной и стафилококковой этиологии у детей раннего возраста;
- для коррекции нарушений микробиоценоза кишечника.

Дозы бактериофагов в зависимости от возраста приведены в табл. 1, 2. Бактериофаги назначаются 2–3 раза в сутки.

Поскольку при приеме жидких препаратов бактериофагов перорально происходит частичная инактивация бактериофагов кислой средой желудка, целесообразно производить препараты бактериофагов в таблетках с кислотоустойчивыми капсулами и суппозиториях. В табл. 3 представлены бактериофаги, используемые в Российской Федерации для терапии и профилактики инфекционных диарей.

При острых кишечных инфекциях «кишечные» бактериофаги назначают в период разгара болезни (при наличии рвоты, фебрильной лихорадки, выраженного диарейного синдрома) наравне с основной этиотропной терапией [29].

В последние 10–15 лет в РФ большинство публикаций и научных исследований посвящено использованию сальмонеллезного бактериофага при реконвалесцентном бактериовыделении сальмонелл. Наши собственные исследования и исследования других авторов свидетельствуют о высокой чувствительности циркулирующих штаммов сальмонелл к специфическому бактериофагу (82–96%) [24, 25].

Очень актуальным является исследование В.Г.Акимкина, посвященное купированию продолжительной нозокомиальной вспышки сальмонеллеза в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко, с использованием адаптированного сальмонеллезного бактериофага как в виде монотерапии, так и в комплексе с АМП фторхинолонового ряда [13, 26].

Таким образом, практика использования лечебно-профилактических бактериофагов показала необходимость осуществления бактериологического мониторинга за возможными изменениями фаголизависимости по отношению к выделяемым культурам сальмонелл в стационаре. Доказано, что регулярная передача на производство свежeweделенных штаммов возбудителей ОКИ способствует повышению литической активности и расширению диапазона действия препаратов бактериофагов [26–28].

### Применение бактериофагов по эпидемиологическим показаниям при ОКИ

Бактериофаги находят свое применение и с профилактической целью при чрезвычайных ситуациях природного характера (наводнения и т.д.), в очагах бактериальной инфекции, в первую очередь шигеллеза, сальмонеллеза и брюшного тифа, заболеваний, вызванных условно-патогенными возбудителями (протеем, синегнойной палочкой) [20].

В эпидемических очагах (шигеллеза, сальмонеллеза) бактериофаги применяют для фагирования детей, посещающих детские дошкольные учреждения, и работников пищевых предприятий, водопроводных и коммунальных сооружений и др. Фагирование всех общавшихся с источником ОКИ проводят при неблагоприятных санитарных условиях в очаге, а также при оставлении больного на дому.

В качестве профилактики препараты фагов принимают ежедневно в виде разовой возрастной дозы: детям в возрасте от 1 года до 3-х лет – по 1 таблетке; от 3–8 лет – по 2 таблетки; взрослым – по 3 таблетки. Продолжительность приема как правило определяется условиями эпидемиологической ситуации.

Если необходимо давать жидкий бактериофаг (шигеллезный, сальмонеллезный или интести-бактериофаг), то пересчет следующий: 1 таблетка сухого бактериофага равна 20 мл жидкого фага.

До приема жидкого бактериофага желательны выпить щелочной минеральной воды («Боржоми», «Ессентуки» и т.д.). Противопоказаний к применению бактериофага не имеется.

Применение бактериофагов с профилактической целью хорошо зарекомендовало себя во время чрезвычайных ситуаций последних лет: наводнения в Крымске (2012 г.), паводка на Дальнем Востоке (2013 г.).

Наука не стоит на месте: создаются и внедряются новые препараты лечебно-профилактических фагов: разработаны бактериофаги против серраций и энтеробактеров, ведутся работы по созданию фаговых препаратов против *Acinetobacter* spp. и *Helicobacter pylori* [17].

Исторически сложилось так, что СССР занимал лидирующие позиции в области производства и применения лечебно-профилактических бактериофагов. Так, на филиалах ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России в городах Уфа, Пермь и Нижний Новгород бактериофаги производятся с 1940-х годов. Препараты бактериофагов (производства ФГУП НПО «Мик-

Возраст	Разовая доза, мл	
	per os	per rectum
0–6 мес	5	10
6–12 мес	15	20
От 1 года до 3 лет	20	20
От 3 до 8 лет	30	30
Старше 8 лет	40	60

# БАКТЕРИОФАГИ

## эффективные антибактериальные препараты

### ВЕЛИКОЕ ОТКРЫТИЕ В ИСТОРИИ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА!



## БАКТЕРИОФАГИ

### РОССИЯ – ЛИДЕР В ПРОИЗВОДСТВЕ БАКТЕРИОФАГОВ

Почему же мы не лечимся? Это происходит потому, что многие инфекционные заболевания вызваны бактериями, но обычные антибиотические препараты не всегда эффективны. В последние годы возросло количество устойчивых к антибиотикам бактерий. Поэтому для борьбы с ними необходимо использовать препараты, которые действуют на бактерии на уровне их жизнедеятельности. В последние годы возросло количество устойчивых к антибиотикам бактерий. Поэтому для борьбы с ними необходимо использовать препараты, которые действуют на бактерии на уровне их жизнедеятельности.

Бактериофаги – это вирусы, которые способны убивать бактерии. Они являются естественными врагами бактерий. В последние годы возросло количество устойчивых к антибиотикам бактерий. Поэтому для борьбы с ними необходимо использовать препараты, которые действуют на бактерии на уровне их жизнедеятельности.

Бактериофаги действуют лишь на определенные бактерии, не нарушают нормальную микрофлору организма. Именно это является главным преимуществом бактериофагов. ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России – мировой лидер в производстве этих уникальных лекарственных средств.



### ТОЧНОЕ ПОПАДАНИЕ В ЦЕЛЬ

Николай Федорович Гамалея



### В МИРЕ РАСТЕТ ИНТЕРЕС К ТЕРАПИИ БАКТЕРИОФАГАМИ!

Бактериофаги – это вирусы, которые способны убивать бактерии. Они являются естественными врагами бактерий. В последние годы возросло количество устойчивых к антибиотикам бактерий. Поэтому для борьбы с ними необходимо использовать препараты, которые действуют на бактерии на уровне их жизнедеятельности.

## 21 ВЕК

антибиотикорезистентности

Эффективность сопоставима с современными антибиотиками

Способствуют нормализации показателей иммунитета

Совместимы с любыми лекарственными средствами

Не угнетают собственную микрофлору, не токсичны, не реактогенны

### ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ

- Специфические и неспецифические энтеральные инфекции
- Профилактика внутрибольничных инфекций
- Инфекционные заболевания ЛОР-органов
- Хирургические инфекции
- Ожоговые раны
- Инфекционные заболевания дыхательных путей
- Урогенитальные инфекции
- Инфекционные заболевания глаз
- Генерализованные септические заболевания

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 3. Лечебно-профилактические бактериофаги, используемые при инфекционных заболеваниях ЖКТ		
Наименование препарата*	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnae, flexneri 1, 2, 3, 4, 6 serotypes</i>	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	<i>Salmonella Serogroups ABCDE</i>	Лечение и профилактика сальмонеллезов
Бактериофаг стафилококковый	<i>S. aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков	Лечение и профилактика гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками, а также дисбактериозов. Применяется для лечения циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и др.
Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris, mirabilis</i>	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протейными бактериями, а также дисбактериозов. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенные <i>E. coli</i>	Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов: гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты. Применяется для лечения циститов, энтероколитов, токсикоинфекций, а также для профилактики эшерихиозов
Бактериофаг синегнойный	<i>P. aeruginosa</i>	Лечение заболеваний разных органов и гнойных инфекций кожи. Применяется для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.; для селективной деконтаминации кишечника
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение хирургических инфекций, заболеваний урогенитальной сферы и ЖКТ, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста. Применяется также для селективной деконтаминации кишечника
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris, P. mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, E. coli</i>	Лечение и профилактика разных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний. Применяется для лечения хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, а также энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста
Пиобактериофаг поливалентный (Секстафа®)	<i>P. aeruginosa, P. mirabilis, vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Streptococcus</i> , в том числе <i>Enterococcus spp</i> , энтеропатогенные <i>E. coli</i>	Лечение и профилактика острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита
Интести-бактериофаг	<i>Shigella flexneri 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, S. sonnei, Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands, P. mirabilis и P. vulgaris, E. coli, Enterococcus, Staphylococcus, P. aeruginosa</i>	Лечение и профилактика острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита
Пиобактериофаг комплексный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus spp, P. mirabilis, P. vulgaris, E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, K. oxytoca</i>	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и кишечных заболеваний, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, патогенной кишечной палочкой различных серогрупп, протеем при внутреннем, ректальном и наружном применении.

\*Смотрите полную инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов.

роген») постоянно обогащаются новыми фаговыми клонами, что позволяет им соответствовать современным циркулирующим штаммам. Препараты бактериофагов являются высокостабильными и могут храниться в течение длительного периода. Необходимо заметить, что только бактериофаги производства ФГУП НПО «Микроген» являются лекарственными средствами.

Успехи фаготерапии в разных отраслях медицины – это не наследие советской медицины, а доказанные научные явления, нашедшее широкое применение в практическом здравоохранении стран мира. Одним из самых перспективных направлений является изучение возможности функционирования бактериофагов в биопленках, а следовательно, дальнейшие возможности профилактики и лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

#### Литература

- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46 (Suppl. 2): 81–122.
- Casburn-Jones AC, Farthing MJG. Management of infectious diarrhoea. *Gut* 2004; 53 (2): 296–305.

- Горелов АВ, Милютин ЛН, Усенко ДВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2006.

- Генте НА, Горелов АВ, Дронов ИА. Проблемы антибактериальной терапии при кишечных инфекциях у детей. *Мед. совет.* 2011; 5: 22–6.

- American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

- Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (6): 3277–82.

- Тец ВВ. Микроорганизмы и антибиотики. СПб: Эскулан, 2003.

- Захаренко СМ. Терапия кишечных инфекций в России: рациональная или эмпирическая? *Журн. инфектологии.* 2011; 3 (2): 81–96.

- Милютин ЛН, Гурьева ОВ, Голубев АО и др. Актуальные проблемы и тенденции эволюции современных сальмонеллезов у детей. *Эпидемиология и инфекц. болезни.* 2011; 1: 43–8.

- Плоскирева АА, Горелов АВ, Усенко ДВ и др. Эффективность этиотропной терапии бактериальных острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Инфекц. болезни.* 2011; 9 (4): 79–83.

11. European Centre for Disease Prevention and Control [Electronic resource]. Mode access: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf).
12. Акимкин В.Г., Ефименко Н.А. Использование бактериофагов в практике лечения различных нозологий хирургического и терапевтического профиля. Методические рекомендации. М., 1998; с. 32.
13. Акимкин В.Г., Трунилина Р.А., Шахлин Е.В. Клинико-эпидемиологические особенности нозокомиального сальмонеллеза у больных с хирургической патологией. Магнитогорск: АС, 2008.
14. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (3): 649–59.
15. Brussow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68 (3): 560–602.
16. Canchaya C, Fournous G, Brussow H. The impact of prophages on bacterial chromosomes. *Mol Microbiol* 2004; 53 (1): 9–18.
17. Бактериофаги – антибактериальные препараты будущего. Сб. статей. М., 2009.
18. Бактериофаги: биология и практическое применение. Под ред. Э.Каттер, А.Судакелидзе. М.: Научный мир, 2012.
19. Unite for Children [Electronic resource]. Mode access: [http://www.unicef.org/media/files/Final\\_Diarrhoea\\_Report\\_October\\_2009\\_final.pdf](http://www.unicef.org/media/files/Final_Diarrhoea_Report_October_2009_final.pdf)
20. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения: монография. Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008.
21. Kucharewicz Krukowska A, Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1987; 35 (5): 553–61.
22. Воротынцева Н.В., Солодовников Ю.П., Милютин Л.Н. и др. Фаготерапия и фагопрофилактика острых кишечных инфекций у детей. Методические рекомендации. М.: 1991.
23. Weber-Dabrowska B, Zimecki M, Krusel M et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv Med Sciences* 2006; 51: 242–4.
24. Шитова О.И., Казьянин А.В., Захарова Ю.А. Эпидемиологические особенности, биологическая характеристика и чувствительность к антимикробным препаратам сальмонелл, циркулирующих в Пермском крае. *Сиб. мед. журн.* 2011; 26 (2–2): 116–20.
25. Бехтерева М.К., Тихомирова О.В., Ныркова О.И. и др. Сальмонеллез у детей в современных условиях; клинические особенности и тактика рациональной этиотропной терапии. Клинико-лабораторный консILIУМ. 2007; 14: 37–42.
26. Акимкин В.Г., Покровский В.И. Нозокомиальный сальмонеллез взрослых. М.: Изд-во РАМН, 2002.
27. Аникина Т.А., Рязанова С.Х., Сергеева Е.Н. и др. Свежевыделенные штаммы возбудителей – важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов «ИмБио». Нижний Новгород: Вакцинология, 2006; с. 3.
28. Гаранин Б.А., Аникина Т.А. Данные многолетнего изучения специфической активности бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов «ИмБио». Инфекционная больница №23. Нижний Новгород: Вакцинология, 2006.
29. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д.Юсупова, Ю.Я.Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

— \* —